

**РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В МЕХАНИЗМАХ  
НАРУШЕНИЯ ТОНУСА СОСУДОВ СЕРДЦА ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОЛИМИКРОБНОМ СЕПСИСЕ**

**Беляева Л.Е.<sup>1</sup>, Цвирко И.А.<sup>1</sup>, Шебеко В.И.<sup>1</sup>, Солодков А.П.<sup>2</sup>**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»<sup>1</sup>,*

*УО «Государственный университет им. П.М. Машерова»<sup>2</sup>, Беларусь*

Активные формы кислорода (АФК) играют важнейшую роль в механизмах развития различных форм патологии [2]. Известно, что «окислительный» и «нитрозилирующий» стресс вносят существенный вклад в развитие сосудистой гипореактивности при сепсисе [4]. В то же время, характер нарушения тонуса сосудов сердца и вклад активных форм кислорода в механизмы этих нарушений при сепсисе изучены недостаточно. Поэтому целью настоящей работы было исследование особенностей нарушения тонуса сосудов сердца при экспериментальном полимикробном сепсисе в условиях использования тирона – скавенджера супероксид-радикала.

**Материал и методы исследования.** Эксперименты выполнены на 86 крысах-самках линии Вистар массой 200-250 граммов, распределенных по группам: (1) – контрольная; (2) – полимикробный сепсис. Для его моделирования использовали метод «Cecal Ligature Punctuation» (CLP). Изменения, возникающие в организме животных при этой экспериментальной модели сепсиса, в наибольшей степени соответствуют таковым, наблюдающимся у пациентов при сепсисе [3]. У наркотизированных нембуталом крыс через разрез в передней брюшной стенке извлекали слепую кишку, накладывали на нее лигатуру ниже илеоцекального угла и дважды пунктировали ее. Затем рану ушивали и наблюдали за крысами в течение 24 часов. Непосредственно перед извлечением

сердца измеряли среднее артериальное давление (САД) в левой сонной артерии и регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС).

В первой серии экспериментов изучали сократительный ответ препарата кольца аорты крыс на действие простагландина  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) в условиях (а) интактной NO-синтазы; (б) при ее ингибировании L-NAME (60мМ/л); (в) в условиях ингибирования NO-синтазы и блокады циклооксигеназы индометацином ( $10^{-5}M$ ); (г) при добавлении в перфузионный раствор сквенджера супероксид-аниона тирона (10мМ/л) и (д) при совместном использовании L-NAME, индометацина и тирона. Характер сократительного ответа препарата кольца аорты у крыс опытной группы изучали в течение ранней (спустя 8 часов после операции) и поздней (спустя 24 часа после операции) фаз полимикробного сепсиса.

Во второй серии экспериментов изучали выраженность эндотелийзависимого (в ответ на возрастающие концентрации ацетилхолина) расслабления препарата кольца аорты, предсокращенного  $PGF_{2\alpha}$  в интактных условиях и в условиях предварительного использования тирона.

Цифровой материал обрабатывали с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Достоверными считали результаты при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** У крыс через 24 часа после пунктирования слепой кишки (поздняя фаза сепсиса) САД снижалось до  $66,2 \pm 2,7$  мм рт. ст. против  $119,6 \pm 2,4$  мм рт. ст. в контроле, а ЧСС возрастала до  $266,0 \pm 12,0$  в минуту против  $209,0 \pm 5,3$  у крыс контрольной группы.

В течение ранней фазы сепсиса гемодинамические показатели изменялись в меньшей степени: САД составляло  $89,6 \pm 6,8$  мм рт. ст., а ЧСС –  $224,0 \pm 8,0$ . В течение 8 часов после пунктирования слепой кишки погибало очень небольшое количество крыс (примерно 1%), тогда как в течение 24 часов погибало 35% крыс.

Ранее было показано, что эта модель полимикробного сепсиса сопровождается выраженным приростом содержания продуктов деградации NO – нитратов/нитритов в сыворотке крови и увеличением концентрации малонового диальдегида в ткани сердца [1]. Эти данные косвенно свидетельствуют о важной роли активных форм кислорода и азота в механизмы развития выраженной

артериальной гипотензии при полимикробном сепсисе у крыс.

Сократительный ответ препарата кольца аорты в ответ на действие  $\text{PGF}_{2\alpha}$  в ранней и поздней фазах полимикробного сепсиса был снижен на 26 и 51%, соответственно, по сравнению с контролем.

Устранение влияния на клетки препарата кольца аорты супероксидного радикала посредством добавления в перфузионный раствор тирона сопровождалось ослаблением сократительного ответа препарата кольца аорты на  $\text{PGF}_{2\alpha}$  как в контроле, так и в опыте. Причем, наибольший процент снижения сократительного ответа (37%, по сравнению с результатами, полученными без использования тирона), отмечался в течение поздней фазы полимикробного сепсиса.

Эти данные могут свидетельствовать о повышении продукции супероксидного радикала в клетках аорты в течение поздней фазы полимикробного сепсиса и о важности участия супероксидного радикала и образующихся из него активных форм кислорода в механизмах поддержания тонуса сосудов сердца как в физиологических условиях, так и при сепсисе.

При ингибировании NO-синтазы сократительный ответ препарата кольца аорты на действие  $\text{PGF}_{2\alpha}$  существенно возрастал: в контроле и в раннюю фазу сепсиса – в 1,7 раза, а в позднюю фазу сепсиса – только в 1,3 раза, по сравнению с исходными значениями.

Примерно такая же выраженность сократительного ответа препарата кольца аорты на действие  $\text{PGF}_{2\alpha}$  наблюдалась и при сочетанном ингибировании NO-синтазы и циклооксигеназы.

Интересно, что добавление тирона в перфузионный раствор на фоне сочетанного ингибирования NO-синтазы и циклооксигеназы не приводило к достоверному изменению напряжения, развиваемого препаратом кольца аорты в ответ на действие  $\text{PGF}_{2\alpha}$  в контроле. При этом в ранней и поздней фазах сепсиса это напряжение уменьшалось в 1,8 и 1,9 раза, соответственно, по сравнению с данными, полученными в этих же экспериментальных группах без использования индометацина.

При изучении характера эндотелийзависимого расслабления кольца аорты в ответ на введение возрастающих концентраций ацетилхолина было

установлено, что при полимикробном сепсисе, продолжающемся как 8 часов, так и 24 часа, его выраженность была значительно ниже, чем в контроле, в среднем на 33 и 47%, соответственно.

Предварительное добавление в перфузионный раствор тирона сопровождалось снижением выраженности эндотелийзависимого расслабления кольца аорты в контроле и после 8-часового полимикробного сепсиса, в то время как после 24-часового сепсиса существенного изменения выраженности эндотелийзависимого расслабления выявлено не было.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы: (1) супероксидный радикал играет важную роль в механизмах регуляции тонуса сосудов сердца в физиологических условиях; (2) при полимикробном сепсисе продукция супероксидного радикала и оксида азота в сосудах сердца возрастает, причем степень прироста их образования напрямую зависит от продолжительности полимикробного сепсиса; (3) активные формы кислорода и азота играют важнейшую роль в механизмах нарушения тонуса сосудов сердца при полимикробном сепсисе.

#### **Литература:**

1. Беляева Л.Е., Цвирко И.А., Шебеко В.И. и соавт. Сравнительная характеристика нарушений эндотелийзависимой регуляции тонуса сосудов сердца при экспериментальном геморрагическом и эндотоксиновом шоке // Дисфункция эндотелия: экспер. И клин. Иссл.-я.Тр. Вмездунар. Научно-практ. Конфер. – 22-23 мая 2008. – Витебск, В ГМ У С. 54-57.
2. Allen, R.G. Oxidative stress and gene regulation / R.G. Allen. M. Tresini // Free Radic. Biol. Med.- 2000. –Vol. 28, № 3.- P. 463-499.
3. Doi K., Leelahavanichkul A., Yuen P.S.T., Star R.A. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury // J. Clin. Invest. -2009. – Vol. – 119. – P. 2868–2878.
4. Fernandez D., Assreuy J. Nitric oxide and vascular reactivity in sepsis // Shock. – 2008. – Vol. 30, Suppl. 1. – P. 10-13.